

Makulanın Yaşlanması

The Ageing of the Macula: Review

Dr. Zeliha YAZAR^a

^a2. Göz Hastalıkları Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

*TOD 21. Yaz Sempozyumu
(6-8 Haziran 2008
Geriyatrik Oftalmoloji)'nda
konferans olarak sunulmuştur.*

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Zeliha YAZAR
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
2. Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
zyazar@superonline.com

ÖZET Yaş ilerledikçe retina pigment epiteli (RPE)'nin fotoreseptörler tarafından üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yetenekleri giderek kaybolmakta; ayrıca vasküler direncin artmasına bağlı olarak koroid kan dolaşımı azalmakta ve sonuçta genetik zemin ve çevresel faktörler de uygunsu yaşa bağlı makula dejeneransı (YBMD) ortaya çıkmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte RPE'de lipofusin birikimi başlamakta, Bruch membranı kalınlığı artmakta, fotoreseptör sayıları azalmakta, Bruch membranı ve koroidde kronik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Bu durumda hücre dışı matriks oluşumu drusen gelişimine, RPE ve retina/koriokapillaris difüzyonunda bozukluk koroid neovaskülarizasyonu (KNV)'na yol açmaktadır. Ayrıca kan-retina bariyerinin bozulması, koroid makrofajların artması ve büyüme faktörleri ile monokinleri salgılaması ve pigmenter bozukluklar da anjiyogenezise, sonuçta KNV oluşumuna neden olmaktadır. Bu süreçte aktive olmuş mikroglia, kronik inflamatuvar hücreler, antiretinal otoantikörler ve serolojik faktörler de rol oynamaktadır. Sitokinlerin salınımı, Bruch membran rüptürü, inflamasyon, RPE'de oksidatif stres, lipid yan ürünlerinin birikimi ve vasküler yetmezlik sonucu KNV büyümekte, tekrarlayan kanamalar ve fibrovasküler doku proliferasyonu ile diskiform skar oluşmaktadır. Sonuç olarak makulada yaşa bağlı doğal değişiklikler ortaya çıkmakta, ancak bunlara patolojik değişiklikler de ilave olursa yaşa bağlı makula dejeneransı gelişmektedir. Bu süreçte yaşlanmanın yanı sıra oksidatif stres, beslenme, çevresel faktörler ve klinik heterojenite gösteren çok yönlü genetik faktörler de rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Makula dejeneransı; yaşlanma; makula

ABSTRACT Age-related macular degeneration (ARMD) appears with deterioration of retina pigment epithelium's (RPE) ability to clear the metabolic remnants produced by photoreceptors especially if hereditary background and environmental factors contribute to it. In ARMD pathogenesis, the decrease in choroid blood circulation caused by the increase in vascular pressure has a major role and determines the course of the illness. Along with aging, lipofuscin accumulates in RPE, the Bruch membrane gets thicker, the number of photoreceptors decreases and chronic inflammatory response appears in choroid and the Bruch membrane. Consequently, extracellular matrix formation results in drusen, and the disorder in retina choriocapillaris diffusion and RPE result in choroidal neovascularisation (CNV). Moreover, the disorder in blood-retina barrier, pigmentary disorders, growing factors of increasing choroidal macrophages and monokine secretion cause angiogenesis and CNV formation respectively. Activated microglia, chronically inflammatory cells, anti-retinal autoantibodies and serologic factors also play a role in this process. CNV cytokine secretion increases with Bruch membrane rupture, inflammation, oxidative stress in RPE, accumulation of lipid side-products and vascular inefficiency and disciform scar is caused by repetitive bleeding and fibrovascular tissue proliferation. In conclusion, ARMD is a pathologic process during which pathologic changes take place together with normal changes. In this pathologic process, ageing, oxidative stress, environmental factors, and multiple genetic factors showing clinical heterogeneity play role altogether.

Key Words: Macular degeneration; aging; macula lutea

MAKULANIN YAŞLANMASININ ÖNEMİ

Makula yüksek oranda reseptör ve nöron elementi içermesine rağmen bu bölgenin vasküler desteği sınırlıdır. Gelişim sürecinde kan damarları fovea etrafında sonlanmaktadır. Foveanın avasküler olması ile bu bölgeye gelen ışığın, vasküler yapılar tarafından kırılması engellenmekte ve beyine iletilen görüntünün en uygun şekli sağlanmaktadır.

Fovea bölgesindeki fotoreseptörlerin yüksek oksijen ihtiyacı ve yüksek metabolik talebi olmasına karşılık bu bölgedeki oksijen kaynakları olan vasküler yapıların az olması, dolayısıyla sınırlı kan desteği zıtlık gösteren bir durumdur ve arada kritik ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle yeni başlamış bir vasküler hastalıkta bile dolaşımda oluşan küçük düzensizlikler, foveal nöron ve/veya gliada metabolik strese yol açmaktadır. Sonuçta makuladaki koroidal vasküler desteğin kronik kaybı, yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD) oluşumuna zemin hazırlamaktadır.¹⁻³

YBMD retinada özellikle ganglion hücrelerinin ve konların yoğun olduğu makula bölgesini etkilemektedir. Ortaya çıkan lezyonlar genellikle küçüktür, ancak görme üzerindeki etkileri, etkilenen ganglion hücrelerinin sayısının çok olması nedeni ile fazladır. Aynı büyüklükte, ancak retinanın periferinde yer alan lezyonların görme üzerine etkisi çok azdır; çünkü etkilenen hücre sayısı daha azdır.

MAKULADA YAŞLANMAYA BAĞLI OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Retina pigment epiteli (RPE) hayat boyu, fotoreseptör dış segmentlerinden kaynaklanan atıkların temizlenmesi gibi ağır bir yükün altındadır. Yaşla birlikte RPE'de lipofusin birikmeye başlar. Lipofusin, peroksidize edilmiş lipidler tarafından oluşturulan, sindirilemeyen, sitoplazmik katabolizmanın son ürünlerinden biridir. Lipidden zengin fotoreseptör dış segmentleri lipofusinin ana kaynağını oluşturur. Lipid peroksidasyon ürünleri, lizozomal hasara ve lipofusin oluşumuna neden olur. İlerleyen yaş ile birlikte biriken lipofusin de artar. Sklera sertliğinin yaşlanma ile artmasının, bu birikimi fazlalattığı da öne sürülmektedir.⁴⁻⁶

Lipidlerin giderek artan infiltrasyonu sonucu koroidde damar direnci artar, kan akımı yavaşlar ve koroid perfüzyonu bozulur. Yaşın ilerlemesi ile koriokapillaristeki ilerleyici daralma, artmış direncini daha da fazlalattırır. Koroiddeki kan akım hızı yaşla değişim göstermemesine karşılık, 3. dekattan itibaren koroid kan hacmi azalmaya başlar ve 8. dekatta minimuma iner.^{4,7}

Ayrıca ilerleyen yaşla ortaya çıkan sistemik hipertansiyon da koroidde vasküler değişikliklere neden olur. Hipertansiyon etkisi ile koroid damarlarında mikrovasküler hiyalinizasyon, intimal kalınlaşma ve tıkanıklıklar meydana gelebilir.⁵

Retinadaki oksijen tüketimi diğer dokulardan fazla olduğundan, fotoreseptör dış zarları kolay okside olabilen çok zincirli doymamış yağ asitlerinden zengin yapıya sahip olduğundan, duyuşal retina ile RPE çok miktarda ışığa duyarlı maddeler içerdiğinden ve RPE'deki fagositozun kendisi de reaktif oksijen mediatörleri oluşturduğundan yaş ile birlikte sistemik oksidan birikimi, yani retinada reaktif oksijen mediatörlerinin oluşumu artar ve antioksidan savunma mekanizmaları azalır. Yaşla bağlı oksidatif hasarın nedeni olarak kollajen, elastin, mukopolisakkaridler, nükleer ve mitokondrial DNA'da yaşa bağımlı hasar ile lipofusin birikimine neden olan lipid peroksidasyonu gösterilmiş, yaşlanma ve yaşa bağımlı hastalıkların reaktif oksijen mediatörlerince oluşturulmuş hasarlanmalar nedeni ile meydana geldiği öne sürülmüştür. Makula periferik retinaya göre daha fazla oksidasyona uğramakta, buna karşılık antioksidan mekanizmalar makulada yaşla birlikte azalmaktadır.^{5,8-10}

Yaş ilerledikçe Bruch membranı kalınlığı da artmaya başlar; normal yapısında bozulmalar, tabakalarında düzensizlikler görülür. Metabolik son ürünlerin RPE'den koriokapillarise taşınması Bruch membranındaki bu değişiklikler nedeni ile yavaşlar, bu durum RPE fonksiyon bozukluğuna ve sonuçta drusen oluşumuna yol açar. Bundan başka, yaşla birlikte fotoreseptör sayılarında azalma ve nükleuslarında yer değiştirme de gözlenir.^{2,11,12}

Yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkan bu değişikliklerin tümü, retinanın periferik bölgelerinden çok, makulada daha ciddi seyredir. Işığın makulada

odaklanmasının burada etkili olduğu düşünülmektedir.²⁻⁴

MAKULADA YAŞA BAĞLI PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşa bağlı giderek artan normal makula değişikliklerine ek olarak ortaya çıkan ve RPE-fotoreseptör yapısını etkileyen, yaşın ilerlemesi ile gelişen patolojik değişikliklerin sonucunda YBMD gelişmektedir. YBMD 50 yaş üzeri insanları etkileyen; santral görme kaybına yol açan; drusen, RPE'nin hipo/hiper pigmentasyonu, retina pigment epiteli dekolmanı (PED) ve birlikte bulunabilen nörosensöriyel dekolman, retinal veya subretinal kanama, RPE'nin coğrafi atrofisi ve/veya fibröz skar ile karakterize, dejeneratif bir retina hastalığıdır (Resim 1, 2).^{4,10,13-16}

Görme keskinliği tanımının bir parçası değildir. Birçok yaşlı insanda fotoreseptör, RPE ve Bruch membranını etkileyen yaşa bağlı değişiklikler görülmesine rağmen, oldukça iyi korunmuş bir görme keskinliği mevcuttur.

Hastalığın patogenezi henüz tam olarak saptanmamıştır. Bu konuda duyuşal retina, RPE, Bruch membranı ve koriokapillaris bozuklukları, mitokondri fonksiyon bozukluğu ve bağışıklık sistemi aktivasyonuna ait pek çok hipotez mevcuttur. YBMD patogenezinde oksidatif stres, Bruch membranındaki hidrodinamik değişiklikler, RPE'nin hücresele çoğalma kapasitesini kaybetmesi, koroidal hemodinamik değişiklikler ve anjiyogenez sorumlu tutulmaktadır.^{12,15-18}

Hastalığın, RPE'nin, fotoreseptörler tarafından üretilen metabolik artıkları uzaklaştırma yeteneğinin kaybolması ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu patolojinin RPE'nin primer fonksiyon bozukluğundan mı yoksa koroid dolaşım bozukluğunun RPE'de hasara yol açmasından mı kaynaklandığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Laser Doppler flowmetri ile yapılan çalışmalarda koroid perfüzyonunda azalma ve/veya gecikme ile koriokapillarisde daralma tespit edilmiştir. Buna göre YBMD patogenezinde vasküler direncin artmasına bağlı olarak koroid kan dolaşımının azalması en önemli rolü oynamaktadır.⁷ Koroid ve serebrovasküler dolaşımındaki direnç artışı hastalığın klinik seyrini belir-

lemektedir. Eğer koroid dolaşımındaki direnç artışı serebrovasküler sistemdeki direnç artışından fazla ise koroid kan dolaşımı azalmakta, sonuçta drusen ve RPE atrofileri ile kuru tipte YBMD oluşmaktadır. Buna karşılık, koroid dolaşımındaki direnç artışı serebrovasküler dolaşımındaki direnç artışından az ise yüksek koriokapillaris basınç oluşmakta ve hastalık yaş tip YBMD'ye doğru yönelmektedir (Şekil 1).^{2,7,8} Yaşlanma ve oksidatif stres, RPE ve koriokapillarisde hasara neden olmakta, bu hasar Bruch membranı ve koroidde meydana gelen kronik inflamatuvar bir yanıt sonucu oluşmaktadır.^{5,9} RPE ve koriokapillaris hasarı ve inflamasyon, metabolik gereksinimlerin RPE ve retinaya diffüzyonunda bozukluğa yol açan ve muhtemelen RPE hasarını arttıran anormal hücre dışı matriks oluşumuna neden olmaktadır. Bu durum, RPE ve retina atrofisine yol açan RPE-koriokapillaris fonksiyonlarında bozulmaya ve koroidal yeni damar oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 2, 3). KNV gelişiminde çeşitli anjiyogenik faktörler, proteolitik enzimler ve bu grupta özellikle matriks metalloproteinaz (MMP)'lar önemli rol oynamaktadır. Anjiyogenik faktörler MMP'lerin salınmasını ve fonksiyonunu artırmakta, bunlar da hem hücreler arasındaki yapışıklıkları kırmakta hem de anjiyogenik faktörlerin biyoaktivitelerini fazlalaştırarak KNV'nin ilerlemesini sağlamaktadırlar.^{8,9,13}

Işık etkisi ile retinal hasarlanmada oksidatif stres ve antioksidan yetmezliği gibi faktörler olayın gelişiminde veya hızlanmasında yardımcıdır. Bu patolojik süreçte çevresel etkenler ve çok yönlü genetik faktörler de önemli rol oynamaktadır.^{5,9,17}

MAKULANIN PATOLOJİK YAŞLANMASINDA İMMÜN MEKANİZMALAR

KAN-RETİNA BARIYERİNİN BOZULMASI

Kan-retina bariyeri esas olarak nöral retinayı korumada görev almaktadır. Subretinal neovaskülarizasyon dış kan-retina bariyerini bozarak eksüdasyonun subretinal aralığa sızmasına, sonuçta fotoreseptör fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Kan-retina bariyerinin bozulması ile sekestre self antijenler ortaya çıkmakta, bu durum mikroglyal hücreler aracılığı ile antiretinal otoimmüniteye yol açmaktadır. Hem antiretinal otoantikörlerin



RESİM 1: Makulanın patolojik yaşlanması örneği; kuru tip yaşa bağlı makula dejeneresansında drusen.



RESİM 2: Makulanın patolojik yaşlanması örneği; yaş tip yaşa bağlı makula dejeneresansında koroid neovaskülarizasyonu.

oluşumu hem de hücre aracılı inflamasyon, RPE hasarı ve subretinal neovaskülarizasyon oluşumunu daha da ağırlaştırmaktadır.^{2,4}

PİGMENT BOZUKLUKLARI

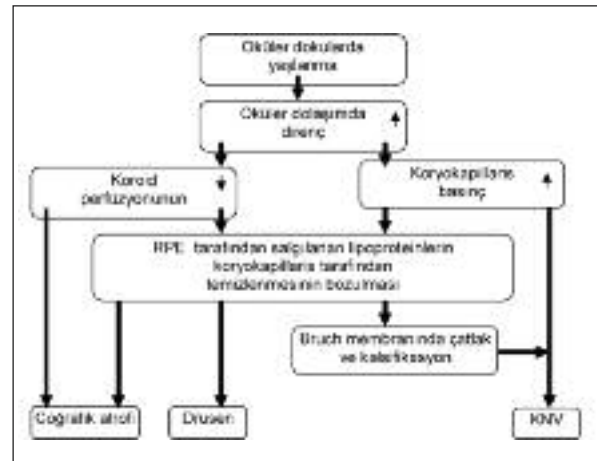
RPE'deki hiper- veya hipopigmentasyon neovasküler tip YBMD için risk faktörüdür. Pigment bozuklukları dış kan-retina bariyerini oluşturan RPE bütünlüğünü tehlikeye atmaktadır. Pigmenter bozukluğu olan gözlerde RPE altında makrofajlar ve koroidal lökositlerde artma, Bruch membranında hasar ve hatta bazı gözlerde RPE altı infiltratları içeren yeni başlamış KNV bile izlenmiştir.^{11,17}

KOROİDAL MAKROFAJLAR

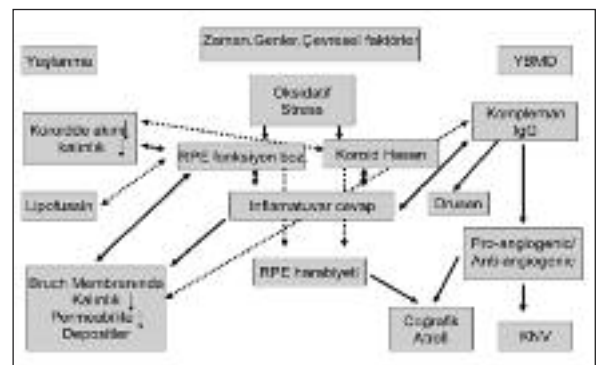
Neovasküler membranların histopatolojik incelemeğinde sıklıkla makrofaj, lenfosit ve plazma hü-



ŞEKİL 1: Yaşa bağlı makula dejeneransı gelişimi.



ŞEKİL 2: Makulanın patolojik yaşlanması.



ŞEKİL 3: Yaşlanma ve yaşa bağlı makula dejeneransı ilişkisi.

releri gibi kronik inflamatuvar hücreler görülmektedir. Makrofajlar büyüme faktörlerini ve monokinleri salgılayarak anjiyogenezisin her fazında etki göstermektedir. YBMD ile ilişkili subretinal neovaskülarizasyonda yeni damarların koroidden kaynaklandığı, neovasküler yapılar ile makrofajlar arasında ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. Makrofajların sayısındaki azalma ile koroidal yeni damarların vaskülaritesi ve boyutu azalmakta, klinik olarak neovasküler membranın küçüldüğü görülmektedir. Bu durum makrofaj infiltrasyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin azalması ile birlikte. Anjiyogenezis birtakım büyüme faktörlerini, özellikle de VEGF'yi içeren kompleks bir olaydır ve makrofajların tükenmesi KNV'yi neredeyse tamamen ortadan kaldırmaktadır. Sonuç olarak, makrofajlar KNV oluşumunu başlatmada kritik bir role sahiptirler.^{2,3,19}

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

RPE hücreleri tarafından sürekli üretilen VEGF, RPE ve koryokapillaris arasında sinyal iletiminde ve koryokapillarisin mevcudiyetinin sağlanmasında görev yapmaktadır. Glikolizasyon son ürünleri, reaktif oksijen radikalleri, hipoksi gibi bir çok faktör VEGF üretimini arttırmaktadır. Yaşla birlikte Bruch membranında kalınlık artışı VEGF'nin koryokapillarisine ulaşmasına engel olarak atrofisine yol açmakta, böylece Bruch membranından artıkların temizlenmesi azalmaktadır. Sonuçta oluşan hipoksi ve Bruch membranı degradasyonu ile birlikte VEGF oluşumunun daha da uyarılmasının KNV oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir.^{4,18}

MİKROGLİA

KNV oluşumunda koroid kaynaklı lökositler, dendritik hücreler ve retinal mikroglial hücrelerin subretinal alanda birikmesi de rol oynamaktadır. Aktive olmuş mikroglia rod hücre ölümünde etkilidir. Primer rod hücre ölümü ile aktive edilmiş mikroglialın dış nükleer tabakaya göç ettiği ve rod hücre debrisini yok ettiği, ayrıca konileri de öldürdüğü ileri sürülmüş; sonuçta mikroglia oluşum morfolojik değişikliklerin yeni başlayan YBMD patogenezinde önemli role sahip olduğu belirtilmiştir.^{4,20}

İNFLAMATUAR HÜCRELER

Dev hücreler ve epiteloid hücreler granüloamatöz inflamasyonun tipik göstergeleridir. YBMD patogenezinde bu hücrelerin rol oynadığı bildirilmiştir. Çok çekirdekli dev hücrelerin Bruch membranının yıkımında yer aldığı ve KNV oluşumunda anjiyojenik bir uyarı oluşturduğu ifade edilmiştir. Bu hücreler, cerrahi olarak eksize edilmiş neovasküler membranda saptanmış, ayrıca kuru tip YBMD'de dev hücreler elektron ve ışık mikroskopunda gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda YBMD'nin erken evrelerinde lökositoz olduğu, duyarlılığı yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir.^{19,21}

OTOANTİKORLAR

Antiretinal otoantikörlerin YBMD oluşumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Antiastrosit antikörlerin oluşumu YBMD patogenezinde, özellikle pigmenter bozukluk olanlarda erken döneme ait bir bulgudur. Makula dejeneresanslı hastalarda retinal proteinlere karşı oluşan otoantikörler Western immunoblot analizi ile belirlenmiştir. Ancak antiretinal otoantikörlerin YBMD etiolojisinde primer hasar verici rol mü oynadığı, yoksa retinal hasara yanıt olarak mı oluştuğu henüz açıklık kazanmamıştır.^{3,8}

SEROLOJİK FAKTÖRLER

Akut ve kronik inflamasyonlarda seruloplazmin, CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin kan seviyeleri değişmektedir. Birçok YBMD hastasında CRP'nin inflamasyonu gösterecek şekilde arttığı belirlenmiş, yine bazı olgularda immünglobulinleri, alfa ve beta globulinleri içeren çeşitli serum profilleri saptanmıştır. Sonuçta YBMD hastalarında, özellikle pigmenter bozuklukları olanlarda yüksek oranda serum anormallikleri görülmektedir. Ayrıca, geç YBMD ile plazma fibrinojen seviyeleri arasında da ilişki tespit edilmiştir.^{19,21}

MAKULANIN PATOLOJİK YAŞLANMASI VE GENETİK

Makulada dejeneresans oluşumunda sigara içme öyküsünün yanı sıra genetik özellikler, örneğin;

10q26 geni de risk faktörü olarak rol oynamaktadır.²² Özellikle 40 yaş altındaki kişilerde bilateral simetrik makula dejeneresansı bulguları saptandığında genetik kökenden şüphelenilmelidir. Detaylı aile anamnezi ve mümkünse ailenin diğer üyelerinin, en azından birinci derece akrabaların muayenesi genetik geçişi saptamada yardımcı olmaktadır.

Yapılan tüm kardeş, ikiz kardeş ve aile çalışmaları YBMD'de genetik geçişin kuvvetli olduğunu göstermektedir.²²⁻²⁶ Ancak kaç genin tutulduğu, kalıtım paterninin ne tip olduğu, genetik etkinin bu hastalığa mı yol açtığı, yoksa hastalığın genetiği değiştirici etkisinin mi olduğu bilinmemektedir. Eğer hastalık geni birkaç kuşakta olmuşsa, optimal bağlantı analizleri yapılabilir. Hastalık ileri yaşlarda başladığından yaşayan ebeveyn bulunamamakta, hastaların çocukları da genç yaşlarda olduklarından hastalığın gelişip gelişmeyeceği belirlenememektedir. Ayrıca, çevresel etkenlerin varlığı ve YBMD'nin multigenetik bir hastalık olma ihtimalinin yüksek olması bağlantı analizlerini zorlaştırmaktadır.

Birinci derece akrabalarında YBMD görülen kişilerde, normal popülasyona göre 4 kat daha fazla YBMD gelişme riski bulunduğu bildirilmiştir.²⁶ Makular drusende aile anamnezi çeşitli çalışmalarda %19-28.4 sıklıkta yer almıştır.^{25,27} YBMD'nin erken dönemleri asemptomatik olduğundan, bu konuda kontrol gruplu çalışma yapmak oldukça zordur. Yapılan geniş serilerde YBMD'li hastaların birinci derece akrabalarında %50-23.7 sıklıkta; kontrol grubu olan YBMD olmayan olguların birinci derece akrabalarında ise %12-1.3 sıklıkta YBMD görüldüğü bildirilmiştir. Birinci derece ak-

rabalarında YBMD bulunan hastalarda, kontrol grubuna nazaran daha erken yaşta YBMD ortaya konmuştur.^{24,25}

YBMD gelişiminde, kardeşler arasında belirlenmiş bağlantı saptanmıştır. Çevresel değişiklikleri minimal olan kardeşler arasında drusen sayısı, büyüklük ve cinsleri bile benzer bulunmuş; bu durumun aynı çevresel faktörlere sahip eşleri arasında tespit edilmediği bildirilmiştir.²²

Monozigot ikizler DNA'larının tamamını, dizigot ikizler %50'sini paylaşırlar. Monozigot ikiz kardeşlerin aynı taraf gözlerinde YBMD tespit edilmiş, görme derecelerinin ve lezyonların klinik görünümünün de benzer olduğu yayınlanmıştır.²⁸ İkiz kardeşler arasında YBMD yönünden en fazla genetik geçiş 125 mikrondan büyük drusende ve sert drusende saptanmaktadır (%45). Yapılan değişik çalışmalarda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12 ve 15. kromozomlarda ilgili bölgeler bulunmuştur. En kuvvetli bağlantı kromozom 12 üzerinde, daha az olarak kromozom 5, 6 ve 15 üzerindeki bölgelerde saptanmıştır.^{23,25,28-30}

Makula dejeneresansında genetik geçiş klinik heterojenite göstermektedir. Günümüzde kompleman faktör H (CFH) genindeki değişiklikler, 1q25-31, 1q32 ve 10q26 kromozomları, *PLEKHA1/LOC387715/HTRA1/ARMS2* genleri, kompleman komponent 2 (C2) ve faktör B (BF) genetik yönden YBMD gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak gösterilmektedir.^{25,29-32} Bu konuda farklı toplumlar kullanılarak çalışmalara devam edilmektedir. YBMD oluşmasına yol açan çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimini anlamak, gelecekte önleyici ve tedavi edici yöntemlere ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Penfold PL, Wong J, Driel DV, Provis JM, Madigan MC. Immunology and age-related macular degeneration. In: Penfold PL, Provis JM, eds. *Macular Degeneration*. 1st ed. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p.25-44.
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48(3):257-93.
3. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): Pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58(3):353-63.
4. Schubert HD, Marmor MF. Structure and function of the neural retina, Retinal pigment epithelium. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004. p.771-9.
5. Yenice Ö, Çakır S, Kazakoğlu H. [Role of antioxidants and oxidative stress in the ethiopathogenesis of age-related macular degeneration]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16(2):114-21.

6. Jackson GR, Curcio CA, Sloan KR, Owsley C. Photoreceptor degeneration in aging and age-related macular degeneration. In: Penfold PL, Provis JM, eds. *Macular Degeneration*. 1st ed. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p.45-57.
7. Pemp B, Schmetterer L. Ocular blood flow in diabetes and age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2008;43(3):295-301.
8. Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird AC. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(3):504-10.
9. Pow DV, Sullivan RKP, Williams SM, Wolde-Mussie E. Transporters and oxidative stress in AMD. In: Penfold PL, Provis JM, eds. *Macular Degeneration*. 1st ed. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p.123-44.
10. Zengin N, Okudan S. [Antioxidant status in age-related eye diseases]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1995;4(3):219-22.
11. Zaliuniene D, Jasinskas V, Jurkevicius R, Gustiene O, Zaliunas R. Endothelial function, intima-media thickness, and ankle-brachial index in patients with cataract and age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(3):384-91.
12. Martidis A, Tennant MTS. Age-related macular degeneration. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004.p.925-33.
13. Yılmaz T, Güler M. [The role of the matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in age-related macular degeneration]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16(2):122-6.
14. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107(12):2224-32.
15. Ergin MH, Koçak N. [The epidemiology and etiopathogenesis of age-related macular degeneration]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(41):1-6.
16. Karaçorlu S, Karaçorlu M. [Macular diseases]. In: Aydın P, Akova YA eds. *Temel Göz Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. p.319-24.
17. Zarkin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):598-614.
18. Kağnıcı KB, Özdek Ş. [New nonsurgical treatment modalities for the wet type senile macular degeneration]. *Ret-Vit* 2005;13(4):327-31.
19. Shankar A, Mitchell P, Roctchina E, Tan J, Wang JJ. Association between circulating white blood cell count and long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol* 2007;165(4):375-82.
20. Combadère C, Feumi C, Raoul W, Keller N, Rodéro M, Pézard A, et al. CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2007;117(10):2920-8.
21. Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, Glynn RJ, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):300-5.
22. MacDonald IA. Genetic aspects of age-related macular degeneration (peer-review). *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):288-92.
23. Gorin MB. A clinician's view of the molecular genetics of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125(1):21-9.
24. Guymer RH, Narendran N, Baird PN. Genes and age-related macular degeneration. In: Penfold PL, Provis JM, eds. *Macular Degeneration*. 1st ed. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p. 63-74.
25. Montezuma SR, Sobrin L, Seddon JM. Review of genetics in age related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2007;22(4): 229-40.
26. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(12):1646-51.
27. Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Hum Mol Genet* 2007;16(2):R174-82.
28. Grizzard SW, Arnett D, Haag SL. Twin study of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2003;10(5):315-22.
29. Patel N, Adewoyin T, Chong NV. Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies. *Eye* 2008;22(6):768-76.
30. Bainbridge JW, Mistry AR, Thrasher AJ, Ali RR. Gene therapy for ocular angiogenesis. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(6):561-75.
31. Schultz DW, Klein ML, Humpert A, Majewski J, Schain M, Weleber RG, et al. Lack of an association of apolipoprotein E gene polymorphisms with familial age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003;121(5): 679-83.
32. Kaur I, Katta S, Hussain A, Hussain N, Mathai A, Narayanan R, et al. Variants in the 10q26 gene cluster (LOC387715 and HTRA1) exhibit enhanced risk of age-related macular degeneration along with CFH in Indian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1771-6.